

ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ (FGF-23) И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

О. Н. Василькова ¹, Т. В. Мохорт ², В. К. Байрашева ³, Л. Е. Коротаева ⁴, Ю. И. Ярец ⁴, О. Н. Шестовец ⁴, Я. А. Боровец ¹, Е. П. Науменко ⁴

¹ Гомельский государственный медицинский университет

Беларусь, 246000 г. Гомель, ул. Ланге, 5

² Белорусский государственный медицинский университет

Беларусь, 220116 г. Минск, пр. Дзержинского, 83

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова

Россия, 197341 г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

⁴ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека

Беларусь, 246000 г. Гомель, ул. Ильича, 290

✉ Василькова Ольга Николаевна – olga.n.vasilkova@gmail.com

В последнее время активно изучаются воспалительные и регуляторные механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании ангиопатий при сахарном диабете (СД), в том числе и диабетической болезни почек (ДБП). В данной работе мы оценили уровни фактора роста фибробластов (FGF-23) и маркеров воспаления у пациентов с СД 2 типа на различных стадиях хронической болезни почек (ХБП). В исследование было включено 64 пациента с СД 2 типа в возрасте от 34 до 84 лет. Были получены данные об изменении сывороточных уровней FGF-23, фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа), С-реактивного белка (СРБ), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП. При проведении множественного регрессионного анализа был показан независимый характер взаимосвязи между сывороточными уровнями FGF-23 и креатинина.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая болезнь почек, фактор роста фибробластов-23, цитокины, воспаление.

Финансирование: Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы по договору с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (БРФФИ) № М17РМ-113 от 01.06.2017 и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках проекта 17-54-04080.

EVALUATION OF THE LEVELS OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR (FGF-23) AND INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

V. M. Vasilkova ¹, T. V. Mokhort ², V. K. Bayrasheva ³, L. E. Korotaeva ⁴,
Yu. I. Yarets ⁴, O. N. Shestovets ⁴, Ya. A. Borovets ¹, E. P. Naumenko ⁴

¹ Gomel State Medical University

5 Lange St., 246000 Gomel, Belarus

² Belarusian State Medical University

83 Dzerzhinski Ave., 220116 Minsk, Belarus

³ Almazov National Medical Research Centre

2 Akkuratova St., 197341 Saint Petersburg, Russia

⁴ The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology

290 Ilycha St., 246000 Gomel, Belarus

✉ Vasilkova Volha – olga.n.vasilkova@gmail.com

Recently, inflammatory and regulatory mechanisms that are involved in the onset and progression of angiopathies in diabetes mellitus (DM), including diabetic kidney disease (DKD), have been studied. In this study, we assessed the levels of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and inflammatory markers in patients with type 2 DM and different stages of chronic kidney disease (CKD). We investigated 64 patients with type 2 DM aged 34-84 years. The results showed significant changes in the levels of FGF-23, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha), C-reactive protein (CRP), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and interleukin-6 (IL-6) with the progression of CKD in patients with type 2 diabetes. Multiple regression analysis demonstrated the presence of an independent interconnection between serum levels of FGF-23 and creatinine.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic kidney disease, fibroblast growth factor-23, cytokines, inflammation.

Funding: This research work was carried out within the framework research supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (BRFFR) No. M17PM-113 and by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) according to the research project No 17-54-04080.

Диабетическая нефропатия или диабетическая болезнь почек (ДБП) – одно из наиболее частых и грозных осложнений сахарного диабета (СД). Диабетическое поражение почек в настоящее время занимает первое место в структуре причин терминальной почечной недостаточности в развитых странах [1]. Сложность своевременного выявления поражения почек при СД и профилактики его прогрессирования связана с длительным ла-

тентным течением процесса. Показано, что прогрессирующие изменения в клубочках и тубулоинтерстиции могут присутствовать у пациентов с нормо- и микроальбуминурией, без клинических проявлений нефропатии [2]. Главным, но не единственным патогенетическим фактором ДБП является гипергликемия. Повреждающий эффект высокого уровня глюкозы, продуктов неферментативного гликирования и оксидативного стресса усугубляются

частым наличием у пациентов с СД таких факторов риска поражения почек, как ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия [3].

Известно, что достижение стойкой нормогликемии, наряду с коррекцией липидного спектра и нормализацией уровня артериального давления, является необходимым условием для профилактики развития и прогрессирования ДБП. Тем не менее, у значительной части пациентов на фоне проводимой терапии наблюдается неуклонное прогрессирование ДБП, что свидетельствует о влиянии других важных патогенетических факторов, одним из которых выступает системное и локальное воспаление. Доказано, что в патогенезе диабетической нефропатии важную роль играют различные цитокины, которые участвуют в развитии тубулоинтерстициального воспаления в почечных клубочках [4-6]. Изучение роли цитокинов в развитии воспалительного процесса является актуальной задачей современной медицины в связи с разработкой и применением в терапевтических целях антагонистов их провоспалительного действия. Известно, что пациенты с ДБП в сочетании с СД 2 типа характеризуются тяжелым поражением коронарных артерий и плохим сердечно-сосудистым прогнозом, что также диктует необходимость более ранней диагностики и разработки новых подходов к их лечению [7, 8].

Цель исследования – оценить уровни фактора роста фибробластов (FGF-23) и маркеров воспаления у пациентов с СД 2 типа на различных стадиях хронической болезни почек (ХБП).

Пациенты и методы. В исследовании приняло участие 64 пациента (15 мужчин и 49 женщин) с СД 2 типа на разных стадиях ХБП, проходивших лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» г. Гомель. Возраст пациентов составил от 34 до 84 лет (средний возраст $48,0 \pm 4,5$ лет). Лабораторное исследование включало оценку уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), липидного

спектра крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП), уровней ФНО-альфа, С-реактивного белка (СРБ), высокочувствительного СРБ (вчСРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови.

Оценивалась функция почек на основании содержания в сыворотке крови креатинина, подсчета СКФ по формуле СКД-EPI, определения уровня альбуминурии. Стадии ХБП определяли в соответствии с критериями NKF-K/DOQI.

Дополнительные исследования включали определение уровня морфогенетического фосфатурического белка FGF-23. Количественную концентрацию FGF-23 (C-Terminal) в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов фирмы «Biomedica» (Австрия) методом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы smSTATA 14.2 for Mac (2018). Данные представляли в виде среднее \pm стандартное отклонение. При отсутствии подчинения закону нормального распределения оцениваемых переменных, а также для оценки переменных в случае малых выборок использовали непараметрический критерий U-теста Манна-Уитни. Множественный регрессионный анализ проводился для определения влияния провоспалительных цитокинов на уровень креатинина. Переменные одномерного анализа были отобраны для дальнейшего многомерного регрессионного анализа. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты. Клинические и лабораторные характеристики пациентов с СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП представлены в таблице 1.

Пациенты были сопоставимы по возрасту, продолжительности СД, индексу массы тела (ИМТ), гликированному гемоглобину, показателям липидного спектра крови. Величины клинического систолического АД и клинического диастолического АД достоверно не различались между группами. Однако были

Таблица 1

Характеристика пациентов с СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП

Параметры	ХБП 1 n=16	ХБП 2 n=18	ХБП 3 n=14	ХБП 4 n=8	ХБП 5 n=8	P ANOVA
Возраст, лет	56,2±9,4	60,6±8,9	63,1±7,2	57,5±8,7	61,2±15,0	0,13
Стаж СД, лет	11,5±9,6	11,9±9,6	11,3±7,9	14,7±4,7	10,2±7,3	0,41
ИМТ, кг/м ²	37,2±22,2	34,8±6,6	36,1±9,0	33,4±8,4	27,9±6,9	0,30
САД, мм рт ст	131,8±15,7	135,9±13,9	131,8±8,7	139,2±23,7	129,2±30,4	0,77
ДАД, мм рт ст	87,1±16,7	83,6±5,6	81,8±6,0	84,2±12,0	79,2±13,6	0,77
НbA1с, %	8,6±1,8	9,1±1,6	8,9±1,7	8,9±1,5	8,7±1,0	0,85
Холестерин, ммоль/л	4,9±1,2	5,3±0,9	5,1±1,6	6,8±2,0	5,7±1,3	0,15
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,8	1,9±0,8	2,3±1,2	2,2±1,1	1,7±0,9	0,07
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1±1,0	3,1±0,7	2,8±1,3	5,3±1,6	3,6±1,2	0,12
Кальций общий, ммоль/л	2,4±0,2	2,4±0,2	2,4±0,1	2,4±0,1	2,5±0,9	0,48
Фосфор, ммоль/л	1,2±0,2	1,2±0,2	1,2±0,4	1,2±0,1	1,8±0,5	0,11
Креатинин, мк- моль/л	63,1±10,6	76,7±9,2	112,8±21,9	201,0±41,4	518,8±132,1	0,0001
Суточная протеи- нурия, г/сут	0,02±0,02	0,01±0,02	0,02±0,03	0,96±1,12	1,27±1,48	0,006
FGF-23, пкмоль/л	0,9±1,4	0,9±1,4	0,9±0,5	6,2±4,2	9,9±4,5	0,0001
ФНО-альфа, пг/мл	12,9±7,3	13,1±7,5	12,2±8,6	20,6 ± 9,2	34,7±16,2	0,028
СРБ, мг/л	3,7±2,9	4,2±3,9	9,3±6,2	11,9±6,1	22,5±14,6	0,0003
вчСРБ, мг/л	4,8±3,4	5,1±4,1	11,1±7,3	14,9±8,6	31,9±21,5	0,0004
ИЛ-6, мг/мл	1,7±1,1	2,7±2,1	2,8±2,7	13,9±2,9	51,8±11,9	0,02

отмечены различия в следующих показателях: уровни СРБ, вчСРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа достигали своих максимальных значений при снижении СКФ менее 15 мл/мин (34,7±16,2 пг/мл, 22,5±14,6 мг/л, 31,9±21,5 мг/л, 51,8±11,9 мг/мл, соответственно, $p < 0,05$).

При исследовании уровня морфогенетического фосфатурического белка FGF-23 выявлено его повышение уже на ранних стадиях ХБП (согласно инструкции к набору реагентов для проведения иммуноферментного анализа, среднее значение у здоровых лиц – 0,8 пк-

моль/л) и нарастание его уровня по мере развития почечной недостаточности, вплоть до терминальной стадии (таблица 1, рисунок 1).

Корреляционный анализ выявил достоверную положительную связь между уровнями FGF-23 и ФНО-альфа ($r=0,55$, $p < 0,001$), FGF-23 и СРБ ($r=0,56$, $p < 0,001$), FGF-23 и вчСРБ ($r=0,57$, $p < 0,001$) и FGF-23 и ИЛ-6 ($r=0,94$, $p=0,0051$). Между вышеперечисленными цитокинами и уровнем креатинина также имелась достоверная корреляционная связь (креатинин и FGF-23: $r=0,37$, $p=0,004$, креатинин и ФНО-

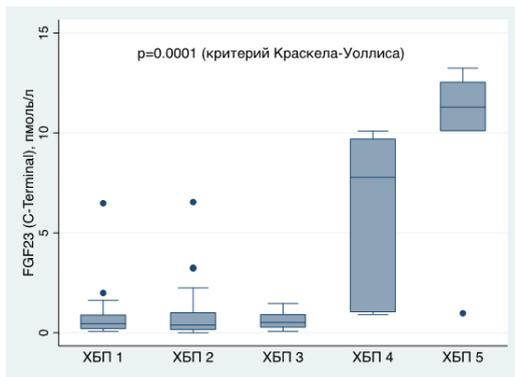


Рисунок 1. Уровень FGF-23 в зависимости от стадии ХБП

альфа: $r=0,413$, $p=0,001$, креатинин и ИЛ-6: $r=0,34$, $p=0,006$, креатинин и СРБ: $r=0,33$, $p=0,01$, креатинин и вЧСРБ: $r=0,43$, $p=p<0,001$).

Далее нами был проведен множественный регрессионный анализ, который показал, что уровень FGF-23, в отличие от концентраций провоспалительных цитокинов, является не-

зависимым предиктором сывороточного креатинина ($\beta=18,87$, $p=0,015$) (таблица 2).

Таблица 2
Множественный регрессионный анализ креатинина со значимыми факторами

Переменные	β	P	95% ДИ
Стаж СД	1,95	0,055	-0,04;3,94
ФНО-альфа	2,41	0,055	-0,05;4,88
Интерлейкин-6	2,00	0,303	-1,85;5,85
вЧСРБ	0,92	0,457	-1,54;3,37
FGF-23	18,87	0,015	3,80;33,94

Обсуждение результатов. Диабетическая болезнь почек является одним из наиболее тяжёлых клинических осложнений СД 2 типа и одной из основных причин развития терми-

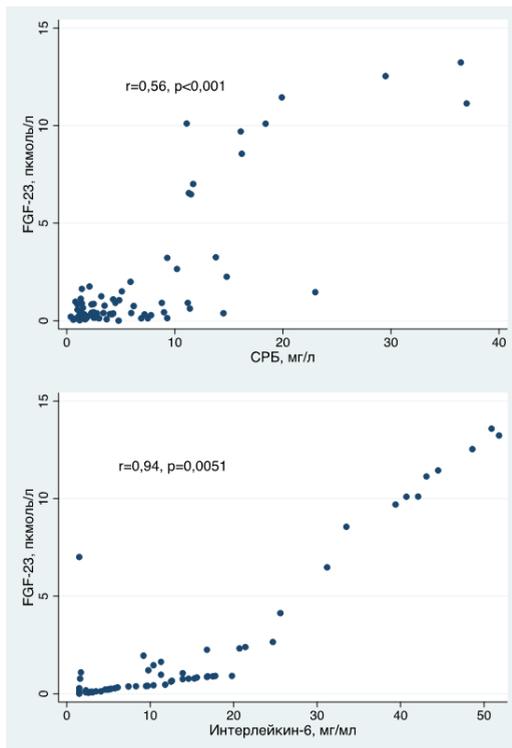
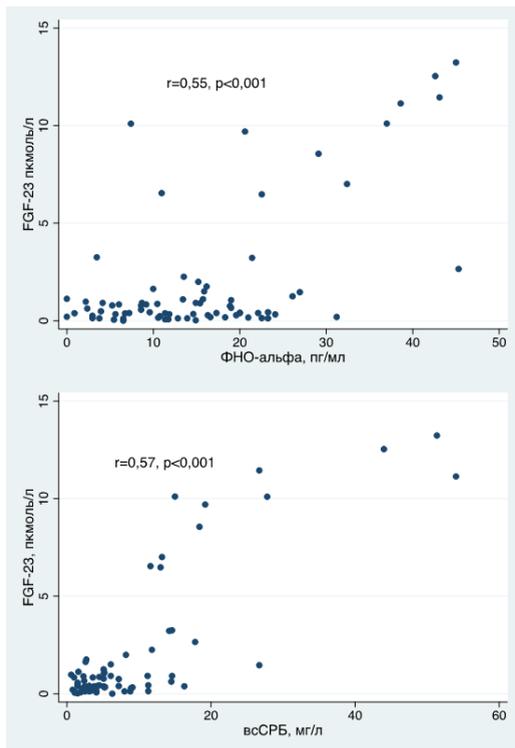


Рисунок 2. Взаимосвязь уровней FGF-23 и маркеров воспаления

нальной стадии хронической болезни почек, что в дальнейшем требует проведения заместительной терапии или трансплантации почек. Одним из мощных факторов повреждения органов и тканей при сахарном диабете считается гипергликемия, которая способствует неконтролируемой активации факторов роста фибробластов и маркеров воспаления. Совокупность всех патологических процессов приводит к активной перестройке соединительной ткани и необратимым изменениям сосудистой стенки, а также быстрому росту атеросклеротических бляшек.

В последнее время активно изучаются воспалительные и регуляторные механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании ангиопатии при СД [9]. По мнению многих исследователей, самостоятельное значение в развитии ДБП имеет системное и локальное воспаление [10-12]. Неблагоприятные почечные эффекты имеют такие цитокины как ФНО-альфа, интерлейкин-1, интерлейкин-6 и другие [13]. Их могут продуцировать не только клетки, которые, согласно традиционным представлениям, участвуют в воспалительных процессах, но также клетки жировой ткани и различных структур почек (в том числе подоциты, мезангиальные и канальцевые эпителиальные клетки) [10]. При этом немаловажным является именно местная продукция цитокинов в почках, которая стимулируется ангиотензином II и альдостероном [14]. Вышеописанные механизмы могут способствовать автономному развитию воспаления в почках, которое может продолжаться, несмотря на коррекцию нарушений углеводного обмена [10].

Известно, что уровень ФНО-альфа в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом в среднем в 3-4 раза выше, чем у здоровых лиц, причём, по данным некоторых авторов, увеличение концентрации этого цитокина наблюдается задолго до появления явных нарушений углеводного обмена [15, 16]. С развитием поражения почек у больных СД 2 типа наблюдается дальнейшее на-

растание его уровня [17]. При этом уровень ФНО-альфа прямо коррелирует с альбуминурией и обратно – со скоростью клубочковой фильтрации [18, 19]. Эти данные согласуются с полученными в нашей работе результатами, где уровень ФНО-альфа возрос от ХБП 1 стадии до ХБП 5 стадии с $12,9 \pm 7,3$ пг/мл до $34,7 \pm 16,2$ пг/мл при $p < 0,05$ и положительно коррелировал с уровнем креатинина ($r = 0,413$, $p = 0,001$).

В отличие от ФНО-альфа, сывороточный уровень ИЛ-6 значительно возрастает лишь при развитии протеинурической стадии диабетической нефропатии [20, 21]. В нашей работе максимально высокие уровни ИЛ-6 наблюдались у пациентов с ХБП 4 и ХБП 5 и составили $13,9 \pm 2,9$ и $51,8 \pm 11,9$ мг/мл, соответственно. Вероятность наличия протеинурии на этой стадии ХБП велика, что еще раз подтверждает согласованность наших результатов с множеством других исследований.

Отдельно необходимо остановиться на обсуждении СРБ, которые многие клиницисты рассматривают как основной показатель активности воспаления. В отношении пациентов с СД следует отметить, что уровень СРБ весьма неспецифичен и не может быть использован для наблюдения за развитием ранних стадий диабетического поражения почек. По мере прогрессирования хронической болезни почек концентрация СРБ возрастает, однако она по-прежнему сильно подвержена влиянию других факторов [22, 23]. В нашей работе были выявлены корреляции слабой силы между СРБ и креатинином, а также вСРБ и креатинином, однако данные множественного регрессионного анализа не подтвердили наличие независимых связей между этими показателями.

В 2008 г. *O. Gutierrez u соавт.* [24] стали первыми, кто продемонстрировал сильную связь между уровнем FGF-23 в сыворотке крови и летальностью среди «диализных» пациентов. FGF-23 является фактором роста, секретирующимся остеобластами/osteоцитами. Дей-

ствуя на почки путем активации комплекса FGF-рецептор/Клото-ко-рецептор, он выступает как регулятор уровня фосфатов и активатор 1,25-дигидроксивитамина D [25]. На сегодняшний день известно, что уровень FGF-23 в сыворотке крови повышен при ХБП и связан с ростом риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти пациентов с ХБП [26-28]. В проведенном нами исследовании было отмечено, что уровень FGF-23 выше значений, характерных для здоровых лиц, уже на ранних стадиях ХБП, и прогрессирование ХБП ассоциировано с его дальнейшим повышением. Результаты выполненного множественного регрессионного анализа показали, что взаимосвязь FGF-23 и креатинина является независимой ($\beta=18,87$, $p=0,015$).

Лимитирующими факторами нашего исследования являлись: небольшой объем выборки и отсутствие возможности сопоставить изменения уровня FGF-23 с изменением концентраций других биологически активных веществ, с которыми взаимосвязаны эффекты

FGF-23 (витамин D, паратиреоидный гормон, белок Клото).

Заключение. Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует о прогрессирующем повышении сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов у пациентов с СД 2 типа на фоне развития хронической болезни почек. Кроме того, уже на ранних стадиях ДБП наблюдается значительное повышение уровня FGF-23, который, по последним данным, обладает прогностическим значением в отношении риска прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистых событий. С нашей точки зрения, воздействие на воспалительные механизмы должно рассматриваться как одно из наиболее перспективных направлений развития фармакотерапии ДБП, и дальнейшее накопление данных о противовоспалительных свойствах различных препаратов и прогностическом значении маркеров воспаления является необходимым условием повышения эффективности лечения этой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова М.В. *Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке* // Тер. архив. **2016**. № 6. С. 84-88. [Shestakova MV. *Diabetes mellitus and chronic kidney disease: Possibilities of prediction, early diagnosis, and nephroprotection in the 21st century*. Ter. Arkhiv. **2016**;(6):84-88. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688684-88.
2. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Рогова И.П., и др. *Почки при сахарном диабете*. Новосибирск: Изд-во НГТУ; **2008**. [Bondar' IA, Klimontov VV, Rogova IP, et al. *Pochki pri saharnom diabete*. Novosibirsk: Izd-vo NGTU; **2008**. (In Russ.)].
3. Шестакова М.В., Дедов И.И. *Сахарный диабет и хроническая болезнь почек*. М.: Медицинское информационное агентство; **2009**. [Shestakova MV, Dedov II. *Saharnyi diabet i hronicheskaja bolezn' почек*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; **2009**. (In Russ.)].
4. Pérez-Morales RE, del Pino MD, Valdivielso JM, et al. *Inflammation in Diabetic Kidney Disease*. *Nephron* **2019**;143:12-16. DOI: 10.1159/000493278.
5. Андреева А.С., Хамнуева А.Ю., Шагун О.В. *Роль цитокинов в патогенезе сахарного диабета* // Сибирский медицинский журнал. **2005**. № 1. С. 5-7. [Andreeva AS, Hamnueva AJu, Shagun OV. *Rol' citokinov v patogeneze saharnogo diabeta*. Sibirskii medicinskii zhurnal. **2005**;(1):5-7. (In Russ.)].
6. Газизова Г.Р. *Роль воспалительных цитокинов при диабетической нефропатии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа* // Казанский медицинский журнал. **2013**. Т. 94. № 1. С. 105-109. [Gazizova GR. *Rol' vospalitel'nyh citokinov pri diabeticheskoi nefropatii u beremennyh s saharnym diabedom 1-go tipa*. Kazanskii medicinskii zhurnal. **2013**;94(1):105-109. (In Russ.)].

7. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *European Heart Journal*. **2007**;28(1):88-136. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl260.
8. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin*. **2014**;32(3):439-455. DOI: 10.1016/j.ccl.2014.04.001.
9. Ehses JA, Böni-Schnetzler M, Faulenbach M, Donath MY. *Macrophages, cytokines and beta-cell death in type 2 diabetes*. *Biochem Soc Trans*. **2008**;36(3):340-342. DOI: 10.1042/BST0360340.
10. Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Лаптева О.А. *Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии* // Нефрология. **2011**. Т. 15. № 4. С. 21-26. [Pchelina IY, Shishkin AN, Lapteva OA. *Role of systemic and local inflammation in the development of diabetic nephropathy*. *Nefrologiya*. **2011**;15(4):21-26. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2011-15-4-21-26.
11. Moreno JA, Gomez-Guerrero C, Mas S, et al. *Targeting inflammation in diabetic nephropathy: a tale of hope*. *Expert Opin Investig Drugs*. **2018**;27(11):917-930. DOI: 10.1080/13543784.2018.1538352.
12. Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, et al. *Unraveling the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Kidney Disease*. *Int J Mol Sci*. **2019**;20(14):3393. DOI: 10.3390/ijms2014339.
13. Kaul K, Hodgkinson A, Tarr JM. *Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes?* *Curr Diab Rev*. **2010**;6:294-303. DOI: 10.2174/157339910793360851.
14. Goldberg RB. *Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications*. *J Clin Endocrinol Metab*. **2009**;94:3171-3182. DOI: 10.1210/jc.2008-2534.
15. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C. *The role of TNF- α in diabetic nephropathy: Pathogenic and therapeutic implications*. *Cytokine Growth Factor Rev*. **2006**;17:441-450. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2006.09.011.
16. Fornoni A, Ijaz A, Tejada T, et al. *Role of Inflammation in Diabetic Nephropathy*. *Curr Diab Rev*. **2008**;4:10-17. DOI: 10.2174/157339908783502361.
17. Sahakyan K, Klein B, Lee K, et al. *Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus*. *Eur J Endocrinol*. **2010**;162(6):1101-1105. DOI: 10.1530/EJE-10-0049.
18. Ng DP, Fukushima M, Tai BC, et al. *Reduced GFR and albuminuria in Chinese type 2 diabetes mellitus patients are both independently associated with activation of the TNF-alpha system*. *Diabetologia*. **2008**;51(12):2318-2324. DOI: 10.1007/s00125-008-1162-1.
19. Niewczas MA, Ficociello LH, Johnson AC, et al. *Serum concentrations of markers of TNF α and Fas-mediated pathways and renal function in nonproteinuric patients with type 1 diabetes*. *Clin J Am Soc Nephrol*. **2009**;4(1):62-70. DOI: 10.2215/CJN.03010608.
20. Ray A, Huisman MV, Tamsma JT, et al. *The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus*. *Eur J Int Med*. **2009**;20:253-260. DOI: 10.1016/j.ejim.2008.07.008.
21. Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M, et al. *Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*. **2005**;28:2890-2895. DOI: 10.2337/diacare.28.12.2890.
22. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, et al. *Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and metabolic syndrome in the pre-diction of type 2 diabetes*. *Diabetes Care*. **2005**;28(10):2525-2530. DOI: 10.2337/diacare.28.10.2525.
23. Satchell SC, Tooke JE. *What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium?* *Diabetologia*. **2008**;51(5):714-725. DOI: 10.1007/s00125-008-0961-8.
24. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. *Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis*. *N Engl J Med*. **2008**;359:584-592. DOI:10.1056/NEJMoa0706130.

25. Di Marco GS, König M, Stock C, et al. *High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II*. *Kidney Int.* **2013**;83:213-222. DOI: 10.1038/ki.2012.300.
26. Gao S, Xu J, Zhang S, Jin J. *Meta-Analysis of the Association between Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients*. *Blood Purif.* **2019**;47(S1):24-30. DOI: 10.1159/000496220.
27. Yeung SMH, Binnenmars SH, Gant CM, et al. *Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Normal or Mildly Impaired Kidney Function*. *Diabetes Care.* **2019**; dc190528. DOI: 10.2337/dc19-0528.
28. Isakova T, Cai X, Lee J, et al. *Longitudinal FGF23 Trajectories and Mortality in Patients with CKD*. *JASN.* **2018**; 29(2):579-590. DOI: 10.1681/ASN.2017070772.

Поступила в редакцию: 10.03.2020

После доработки: 02.04.2020